

前立腺癌内分泌療法にともなう血中遊離型 PSA の 総 PSA に対する比率変動に関する検討

独協医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 吉田謙一郎教授)

寿美 周平, 梅田 宏, 矢野 雅隆, 古賀 文隆
新井 京子, 今井 利一, 細谷 吉克, 前田 節夫
本田 幹彦, 鈴木 徹, 吉田謙一郎

STUDIES ON CHANGES IN THE RATIO OF FREE TO TOTAL PSA AFTER ENDOCRINE TREATMENT OF PROSTATE CARCINOMA

Shuhei SUMI, Hiroshi UMEDA, Masataka YANO, Fumitaka KOGA
Kyoko ARAI, Toshikazu IMAI, Yoshikatsu HOSOYA, Setsuo MAEDA
Mikihiko HONDA, Toru SUZUKI and Ken-ichiro YOSHIDA
From the Department of Urology, Dokkyo University School of Medicine

The post-diagnostic changes in the free to total PSA ratio in the serum of patients with prostate carcinoma, after the initiation of endocrine treatment were examined. Two-week pretreatment with either chlormadinone acetate (100 mg/day) or flutamide (375 ng/day) was administered orally to 14 patients with newly diagnosed advanced prostate carcinoma (clinical stage was C in 2, D1 in 1 and D2 in 11). Then the LH-RH analogue was injected. Total and free PSA in the serum of these patients were measured every 4 weeks by the Ab bead PSA (Eiken) and the recently developed assay for free PSA by Eiken, respectively. The follow-up period ranged from 3 to 9 months with a median of 6 months. Levels of both total and free PSAs decreased significantly following the endocrine treatment, while free to total PSA ratio at 4 to 16 weeks after the start of LH-RH analogue was increased significantly compared to the pretreatment level ($p < 0.05$). These findings suggest that the rate of decrease of complex PSA during the first 4 months after the beginning of treatment may exceed that of free PSA in the serum of patients with advanced prostate carcinoma initially treated with endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 937-941, 1996)

Key words: Free PSA, Total PSA, Free to total PSA ratio, Endocrine treatment

緒 言

PSA は血中において大きく分け遊離型 (以下, free PSA : 蛋白と結合していない形) と複合型 (以下, complex PSA : プロテアーゼインヒビターと結合した形) の 2 型で存在する。最近, これらの 2 型の比率が前立腺癌と肥大症症例の血清で異なることが報告され^{1,2)}, 前立腺癌症例のスクリーニングにおいて 2 型の比率の検討が注目されてきている³⁻⁶⁾。血中 PSA 値は前立腺癌の治療により変動する。その経時変化と予後との関連についてはすでにいくつかの報告がなされているが⁷⁻¹⁰⁾, 治療にともなう PSA の変化を上記のような存在様式別に検討した報告はほとんどみられない。そこで今回われわれは総 PSA (以下, total PSA) を認識するキットに加え, free PSA のみを特異的に認識するキットを用い, 内分泌療法にともなう PSA の経時変化を free PSA と total PSA 別に追跡し total PSA 値に対する free PSA の比率の変化を検

討したので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対象症例および治療法

1995年4月から12月の間に独協医科大学泌尿器科を受診した stage C 以上の未治療前立腺癌14症例を対象とした。内分泌療法として, 酢酸クロルマジノン 100 mg/日またはフルタミド 375 mg/日の内服を2週間先行後, LH-RH アナログの投与を開始した。酢酸クロルマジノンとフルタミドは継続投与した。再燃が明らかとなるまでは, 前立腺癌に対する他の治療法を加えなかった。

2. 血清の採取および PSA 測定

血清は, 治療開始前, LH-RH アナログ開始2および4週後, 以後は4週間毎に採取し, total PSA と free PSA の測定を行った。本邦においては total PSA とともに free PSA を測定するキットはいまだに市販されていない。そこで, 前者については Ab

ビーズ PSA「栄研」法（以下、Ab ビーズ PSA 法）を用い、また後者については栄研にて開発された free PSA のみを認識するアッセイ系を用いてそれぞれ測定した。Ab ビーズ PSA 法および今回使用した free PSA のみを認識するアッセイ系は、PSA 固相化抗体と ^{125}I 標識 PSA 抗体による 2 ステップ immunoradiometric assay (IRMA) 法で、一次抗体、二次抗体ともモノクローナル抗体を使用したものである。これらの測定原理、測定精度および他キットとの相関などについては別誌に報告しており¹¹⁾ここでは詳細は省略するが、free PSA のアッセイ系の特性を簡潔に述べると、①ゲル濾過による分画化後の測定から free PSA に対する高度の特異性を示すこと、②complex PSA との交叉反応は 2% 以下であることが確認されたアッセイ系である。

結 果

1. 対象症例の臨床病理所見および治療開始前血中 PSA 値について

対象症例の年齢、臨床病期、組織学的異型度と LH-RH アナログ投与に先行させた内服薬および治療開始前の total PSA, free PSA, total PSA に対する free PSA の比率を Table 1 に示した。年齢は 73.2 ± 7.4 歳 (mean $\pm$ S.D.) で、14 例中 11 例が stage D2 であり、組織学的異型度は高分化 1 例、中分化 7 例、低分化 6 例であった。内服薬は 9 例がフルタミド、5 例が酢酸クロルマジノンであった。LH-RH アナログ投与開始後の経過観察期間は、3～9 カ月、平均 5.7 カ月、中央値 6 カ月であった。

治療開始前における total PSA は、 $2,378 \pm 2,274$ ng/ml (mean $\pm$ S.D.)、free PSA は 190 ± 195 ng/ml であった。また各症例における free PSA/total PSA

(以下、F/T) は、 $11.0 \pm 7.0\%$ (mean $\pm$ S.D.) であった。

治療開始前における total PSA と F/T の関係を Fig. 1 に示す。total PSA が高値であるほど F/T が低値となる傾向がみられたが、相関係数は 0.481 ($p = 0.0814$) で比較的弱い相関を示した。

2. 内分泌療法開始後の total PSA, free PSA, F/T の推移

total PSA と free PSA の経時変化を各症例の治療前値に対する比率として算出しその平均を Fig. 2, 3 に示した。Fig. 3 は対数軸表示とした。治療開始後 total PSA と free PSA はともに顕著に低下し、1 カ月後にはそれぞれ $20.0 \pm 6.4\%$ (mean $\pm$ S.E.)、 $28.4 \pm 8.5\%$ に、3 カ月後にはそれぞれ $7.4 \pm 4.7\%$ 、 $10.1 \pm 4.6\%$ となった。低下率は total PSA が free PSA を上回る傾向であったが、両者の低下率に有意差は認められなかった。しかしながら F/T の変化を検討すると治療前 ($11.0 \pm 1.9\%$; mean $\pm$ S.E.) に比して 4 週後 ($24.8 \pm 7.0\%$)、8 週後 ($26.0 \pm 6.5\%$)、12 週後 ($24.9 \pm 5.9\%$)、16 週後 ($20.4 \pm 5.2\%$) の時点で有意の上昇が認められた (Fig. 4)。なお、12 週後における対象 14 症例の治療効果は前立腺癌取り扱い規約¹²⁾に基づく総合判定で全例 PR (前立腺局所は PR 12 例、NC 2 例) であった。

考 察

血中 PSA の存在様式別評価については最近前立腺癌と前立腺肥大症との比較から多くの検討がなされ、前立腺癌のスクリーニングにおける有用性が報告されている³⁻⁶⁾。しかしながら前立腺癌の治療にともなう PSA の存在様式別の変化については、未だその報告がみられない。今回かかる点から free PSA のみを認

Table 1. Patients' characteristics, total PSA, free PSA and free-to-total PSA ratio before the endocrine treatment

Case	Age	Stage	Differentiation	Oral administration	Ab bead PSA (ng/ml)	Free PSA (ng/ml)	F/T (%)
1	71	C	poorly	flutamide	11.6	2.84	24.5
2	79	C	poorly	flutamide	132.8	14.1	10.6
3	69	D1	well	CMA	31.5	3.14	10.0
4	80	D2	poorly	CMA	118.6	25.1	21.2
5	74	D2	moderate	CMA	621	85	13.7
6	64	D2	moderate	flutamide	1,499	33.46	2.23
7	70	D2	moderate	CMA	1,549	134.9	8.71
8	82	D2	moderate	flutamide	2,489	50.2	2.02
9	65	D2	poorly	flutamide	2,716	486	17.9
10	87	D2	moderate	flutamide	3,285	448	13.6
11	81	D2	poorly	flutamide	3,363	478	14.2
12	64	D2	moderate	flutamide	4,994	249.6	5.0
13	71	D2	poorly	CMA	5,049	198.6	3.93
14	68	D2	moderate	flutamide	7,431	454	6.11

moderate: moderately, CMA: chlormadinone acetate, F/T: free-to-total PSA ratio

識する測定系と total PSA を認識する測定系を用い
検討を行った.

前立腺癌症例につきその F/T を治療開始前の値に
ついてみると, 比較的弱い相関であったが total PSA

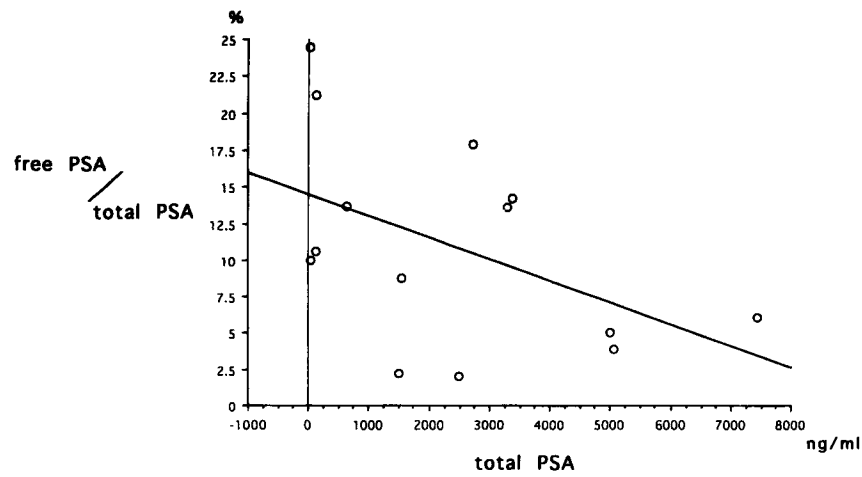


Fig. 1. Correlation between total PSA and free-to-total PSA ratio before the endocrine treatment.
free PSA/total PSA = $14.48 - 1.47 \times 10^{-3} \times \text{total PSA}$,
 $R=0.481$ ($p=0.0814$)

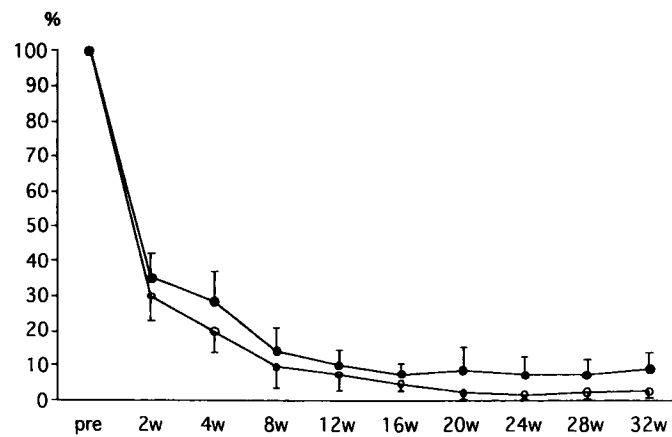


Fig. 2. Changes in the total and free PSA levels.
(mean $\pm$ S.E.)
● : free PSA, ○ : total PSA

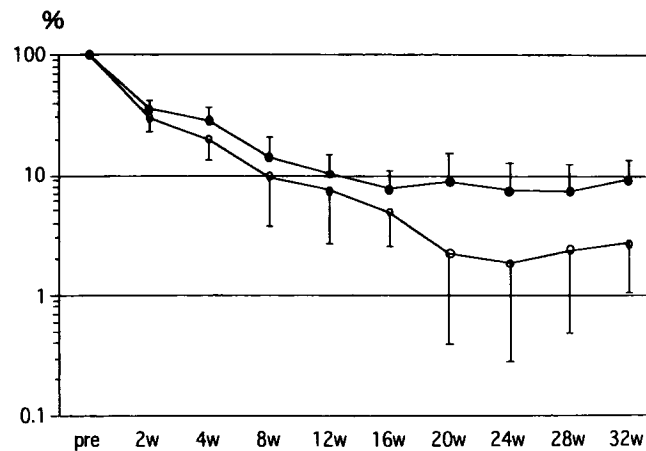


Fig. 3. Changes in the total and free PSA levels.
(mean $\pm$ S.E.)
● : free PSA, ○ : total PSA

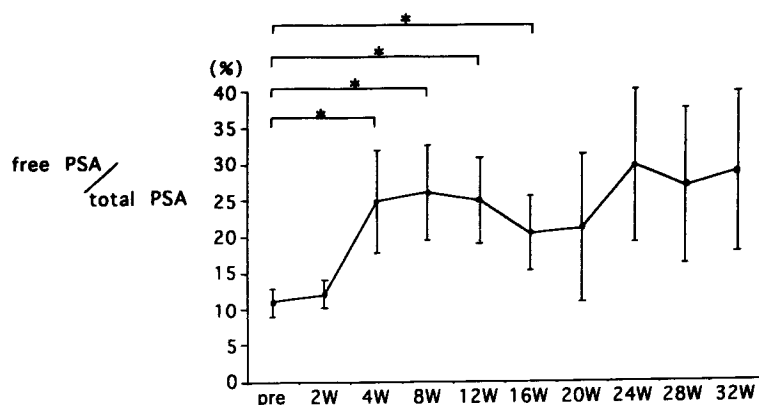


Fig. 4. Changes of free-to-total PSA ratio after the initiation of endocrine treatment (mean $\pm$ S.E.).

*: $p < 0.05$; paired t-test

が高値である程 F/T が低くなる傾向が示された。これは total PSA が高値である程 F/T が低くなるとする Stenman や白根らの報告^{2,13)}を支持するものであった。

ついで前立腺癌未治療例に対する内分泌療法開始後数カ月間の血中の free PSA と total PSA の変化をみると、その値は両者とも治療にともない低下するが、その低下率は total PSA の方が free PSA より大きい傾向がみられた。すなわち F/T についてみると治療開始後4週から16週において治療前より有意な上昇が認められたが、これは total PSA が free PSA と complex PSA からなっていることを考えると内分泌療法開始直後の3～4カ月間は、free PSA よりも complex PSA がより大きな減少率を示したことを意味するものであり、前立腺癌における血中への PSA の流出のメカニズムやそれに対する内分泌療法の影響を考えるときわめて興味深い知見と思われる。

PSA は正常前立腺組織においては261のアミノ酸からなる prepro-PSA として翻訳され、小胞体内で244のアミノ酸の pro-PSA に変換された後、前立腺から外分泌される際にプロペプチドの7つのアミノ酸が切断され、分子量約 30 kDa の成熟型として放出されると考えられている¹⁴⁾。正常人血清中には PSA は精漿中濃度の $10^{-5} \sim 10^{-6}$ という微量しか存在しないが、前立腺の構造的変化の結果、間質や血中への漏出量が増加する¹⁴⁾。この際生物学的活性を有する成熟型 PSA が漏出するとプロテアーゼインヒビターと結合し complex PSA を形成するが、pro-PSA や一部のアミノ酸が酵素により clip されプロテアーゼ活性を有さない PSA の場合にはプロテアーゼインヒビターと結合せず free PSA として血中に存在するとされている。

PSA と ACT の complex 形成の場については従来血中とする考え方が支配的であったが、最近では前立腺組織内とする考えも生まれている。これらはそれぞ

れ前立腺組織中には PSA-ACT complex が検出されず free PSA のみがみられること¹⁵⁾と、血中の complex PSA の比率が BPH よりも高いとされている前立腺癌組織中で ACT の産生が BPH よりも高いこと¹⁶⁾を根拠としたものである。これらの考え方に立てば、今回の内分泌療法開始後の血中 free PSA と complex PSA の減少率の違いは、内分泌療法によって成熟型の生物学的活性を有する PSA の前立腺組織からの漏出が低下したこと、あるいは内分泌療法により前立腺癌組織における ACT 産生が抑制されたことが想定される。また血中 free PSA と complex PSA の異化経路の違い、すなわち前者の腎からの糸球体濾過と後者の肝の Serpin (serine protease inhibitor) receptor を介する endocytosis^{17,18)}の違いにもとづくクリアランスの違いが両者の血中からの減少率に影響している可能性も考えられる。以上のような仮説については今後の検討が待たれるが、解明されれば前立腺癌の病態生理に新たな知見が加わるものと思われる。

内分泌療法施行後の PSA の推移と予後の相関については、これまでに治療前値⁷⁾、治療開始後3カ月または6カ月値¹⁹⁾、治療後最低値¹⁰⁾、PSA の半減期⁸⁾、治療開始後3カ月値/6カ月値²⁰⁾などが予後判定上有用な指標として報告されているものの一定の見解はえられていない。本検討は内分泌療法開始後の経過観察期間が短く、予後を検討することはできないが、今後も追跡を行い存在様式別評価が従来の指標より信頼度の高いパラメーターとなりうるか検討していきたい。

結 語

前立腺癌症例の内分泌療法にともなう血中 PSA の変化を free PSA と total PSA に分け検討した。治療開始後3～4カ月の PSA の減少率は free PSA よりも total PSA で大きいことが示された。すなわち内分泌療法にともなう PSA の減少は free PSA よりも complex PSA で大きいことが示された。

なお, 本論文の要旨は第84回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Christensson A, Laurell CB and Lilja H: Enzymatic activity of prostate specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors. *Eur J Biochem* **194**: 755-763; 1990
- 2) Stenman UF, Leinonen J, Alfthan H, et al.: A complex between prostate-specific antigen and α_1 -antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* **51**: 222-226, 1991
- 3) Lilja H: Regulation of the enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular protease inhibitors in prostate cancer. *Scand J Clin Lab Invest* **55** Suppl 220: 47-56, 1995
- 4) 出村孝義, 大山 格, 富樫正樹, ほか: 血清前立腺特異抗原 (PSA) 値が 10.0 ng/ml 以下の症例における PSA/ γ -セミノプロテイン比の検討. *日泌尿会誌* **86**: 296-303, 1995
- 5) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, et al.: Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* **154**: 1090-1095, 1995
- 6) Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* **274**: 1214-1220, 1995
- 7) Cooper EH, Armitage TG, Robinson MR, et al.: Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer* **66**: 1025-1028, 1990
- 8) Arai Y, Yoshiki T and Yoshida O: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* **144**: 1415-1419, 1990
- 9) Russell KJ, Dunatov C, Hafermann MD, et al.: Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol* **146**: 1046-1052, 1991
- 10) Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, et al.: Clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* **147**: 956-961, 1992
- 11) 梅田 宏, 寿美周平, 鈴木 徹, ほか: Ab ビーズ PSA「栄研」法による前立腺特異抗原の測定—他キットとの血中遊離型 PSA (free PSA) と α_1 -antichymotrypsin 結合 PSA (ACT-PSA) の免疫認識の違いを中心として— *西日泌尿* **58**: 553-557, 1996
- 12) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科病理前立腺癌取り扱い規約. 第2版, pp.99-106, 金原出版, 東京, 1992
- 13) 白根 猛, 井川幹夫, 中原 満: 特集. 前立腺特異抗原 (PSA) (I) Free PSA と complex PSA. *泌尿器外科* **8**: 5-9, 1995
- 14) McCormack RT, Wang TJ, Rittenhouse HG, et al.: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology* **45**: 729-744, 1995
- 15) 寿美周平, 梅田 宏, 矢野雅隆, ほか: 前立腺癌および前立腺肥大症組織における前立腺特異抗原の存在様式 (遊離型 複合型) に関する検討 (予報). *泌尿器外科* **9**: 1966掲載予定
- 16) Bjork T, Hulkko S, Bjartell A, et al.: Alpha₁-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* **43**: 427-434, 1994
- 17) Pizzo SV, Mast AE, Feldman SR, et al.: In vivo catabolism of α_1 -antichymotrypsin is mediated by the Serpin receptor which binds α_1 -proteinase inhibitor, antithrombin III and heparin cofactor II. *Biochim Biophys Acta* **967**: 158-162, 1988
- 18) Travis J and Salvesen GS: Human plasma proteinase inhibitors. *Annu Rev Biochem* **52**: 655-709, 1983
- 19) Mulders PFA, delMoral PF, Theeuwes AGM, et al.: Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur Urol* **21**: 2-5, 1992
- 20) 篠原信雄, 野々村克也, 小柳知彦: 特集. 前立腺特異抗原 (PSA) (II) D2 の経過. *泌尿器外科* **8**: 103-108, 1995

(Received on May 23, 1996)
(Accepted on August 24, 1996)